

UNTERSUCHUNG VON LEICHENBLUTEN
AUF DEN GEHALT IRREGULÄRER
ERYTHROZYTENANTIKÖRPER
(Ergebnisse aus dem
Gerichtsmedizinischen Institut München)

Franz Zimmermann

1978

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 • 8000 München 5 • Telefon 268177

Aus dem Gerichtsmedizinischen Institut der Universität München
Direktor: Prof. Dr. W. Spann

Untersuchung von Leichenbluten auf den Gehalt irregulärer
Erythrozytenantikörper
(Ergebnisse aus dem Gerichtsmedizinischen Institut München)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Franz Zimmermann

aus

München

Jahr

1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Spann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. Jungwirth

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Juli 1978



Meinen Eltern

1. Meine Eltern

2. Meine Eltern

3. Die Eltern

4. Die Eltern

5. Die Eltern

6. Die Eltern

7. Die Eltern

8. Die Eltern

9. Die Eltern

10. Die Eltern

11. Die Eltern

12. Die Eltern

13. Die Eltern

14. Die Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I N H A L T:

Untersuchung von Leichenbluten auf den Gehalt irregulärer Erythrozytenantikörper

I Einführung:

- Erläuterungen zur Thematik

II Hauptteil:

- Theoretischer Abschnitt

1. Kurzer Überblick über die Blutgruppensysteme

2. Das Blutgruppenantigen

- a) Begriffserläuterung
- b) Die chemische Natur der Blutgruppensubstanzen
- c) Die Antikörperbildung als Immunantwort des Organismus

3. Die irregulären Blutgruppenantikörper

- a) Gruppierung der irregulären Antikörper
- b) Zusammensetzung und Häufigkeit der Mischantikörper
- c) Statistische Angaben bezüglich der Häufigkeit irregulärer Blutgruppenantikörper
 - **im** unausgewählten Untersuchungsgut
 - in ausgewählten Patientenbluten
 - in Abhängigkeit ihrer Spezifität
- d) Einteilung und Bedeutung der Autoantikörper

4. Die Inkompatibilität

- a) Begriffsbestimmung
- b) Die Antigen-Antikörper-Reaktion
- c) Haemolyse und Agglutination als Folge einer Antigen-Antikörper-Reaktion
- d) Das serologische Verhalten kompletter und inkompletter Antikörper

5. Methoden zum Nachweis irregulärer Blutgruppenantikörper

- a) Übersicht über die Nachweisbarkeit verschiedener Antikörpertypen
- b) Grundlagen und Bedeutung des Fermenttests
- c) Theorie und Durchführung des Antihuman-Globulin-Tests

6. Risiken und Gefahren bei Bluttransfusionen aus serologischer Sicht

- a) Die Häufigkeit transfusionsbedingter Sensibilisierungen
- b) Die Spezifität der nach Transfusionen gebildeten Antikörper
- c) Häufigkeit und Symptomatik der Transfusionszwischenfälle
- d) Das akute Nierenversagen als Folge einer Transfusionsreaktion

- Praktischer Abschnitt

1. Das Untersuchungsmaterial

- a) Beschaffung
- b) Asservation

2. Die Untersuchungsmethodik

- a) NaCl-Test
- b) Ferment-Test
- c) Der indirekte Coombs-Test

3. Die Untersuchungsergebnisse

- a) Systematische und zahlenmäßige Angaben
- b) Diskussion der positiven Antikörper-Befunde

III Zusammenfassung

Zur Thematik der Untersuchung

Grundlage vorliegender Arbeit ist eine Untersuchung von Leichenbluten auf ihren Gehalt an irregulären Erythrozyten-Antikörpern. Insbesondere sollte geklärt werden, ob in Bluten Verstorbener, die eine oder mehrere Bluttransfusionen ante exitum erhalten haben, im Vergleich mit einer nichttransfunden Patienten-Gruppe Unterschiede bezüglich Häufigkeit und Spezifität der Antikörper nachweisbar sind. Da eine Unverträglichkeitsreaktion nach Übertragung inkompatiblen Blutes bei Polytraumatisierten leicht unerkannt bleiben kann, könnte im Extremfall der Exitus eines Patienten durch akutes Nierenversagen infolge einer hämolytischen Transfusionsreaktion eingetreten sein.

Bevor die Ergebnisse dieser Untersuchung vorgelegt und diskutiert sein mögen, sei auf einen kurzen Abriß serologischer Grundkenntnisse nicht verzichtet. Dem experimentellen Teil der Arbeit ist deshalb ein kurzer theoretischer Überblick vorangestellt.

Überblick über die Blutgruppensysteme

Die Entdeckung der Blutgruppen des ABO-Systems durch Landsteiner¹⁵ im Jahre 1900 schuf die ersten Voraussetzungen für gezielte Blutübertragungen. Eine erste Gruppierung von Spender- und Empfängerbluten konnte endlich vorgenommen werden. Transfusionszwischenfälle trotz ABO-gruppengleichen Blutes legten die Vermutung nahe, das Blut müsse weitere "individuelle Merkmale" besitzen. Landsteiner und Wiener¹⁶ fanden dann 1940 durch den Antikörper im Serum einer Frau, die soeben entbunden hatte, ein weiteres blutgruppenbestimmendes Merkmal, das Rh₀ oder Anti-D des Rhesus-Systems. Untersuchungen in den folgenden Jahren zeigten bald die Komplexität dieses Systems.

Da die Blutgruppensysteme häufig ihre Entdeckung einem zufällig gefundenen Antikörper verdanken, konnten durch gesteigerte Nachforschungen und besonders durch Verbesserung der serologischen Untersuchungsmethodik in neuerer Zeit weitere Blutgruppensysteme gefunden werden. Zudem erhöhte der rapide Anstieg an Bluttransfusionen die Wahrscheinlichkeit transfusionsbedingter Antikörperbildung bedeutend.

Abgesehen von rassenspezifischen Systemen gibt es bislang neun relevante Blutgruppensysteme. Einen Überblick gibt folgende Tabelle.

System	Entdeckungsjahr	Entdecker
ABO	1900	Landsteiner
MNS's	1926 - 1951	Landsteiner, Wiener
P	1927	Landsteiner, Wiener
Rhesus	1940 - 1945	Landsteiner, Wiener et alt.
Lutheran	1945	Callender et alt.
Kell	1946	Levine et alt.
Lewis	1946	Mourant
Duffy	1950	Cutbush, Mollinson
Kidd	1951	Allen, Diamond, Niedziela

Abb. 1) Überblick über die Entdeckung der Blutgruppensysteme
(modifiziert und ergänzt n. 17)

Weitere Antikörper, die ihre Entsprechung noch in keinem Blutgruppensystem gefunden haben, sind bekannt. Zudem unterscheidet man "ubiquitäre Antigene (Vel, Vt^a, J)" von sogenannten "privaten Antigenen (Wr^a, By, Be^a)". Erstere sind für die Transfusionspraxis von großer Bedeutung, da ihre Häufigkeit über 99 % beträgt, und Personen, die diese Antigene nicht besaßen, häufig bereits nach einer Transfusion bzw. Schwangerschaft Antikörper bilden, was die Auswahl eines passenden Spenderblutes, besonders in Notfällen, erheblich kompliziert. Letztere entgehen mit einem Vorkommen von unter 1 % relativ leicht der Bestimmung, da sie mit standardisierten Testblutkörperchen keine positive Reaktion ergeben.

Das Blutgruppenantigen

Unter der Einwirkung der Gene kommt es zur Ausbildung spezifischer Blutgruppensubstanzen, deren Vererbung den Mendel'schen Gesetzen unterliegt. Diese Substanzen besitzen antigene Wirkung, d. h., nach Einbringen in einen Organismus, in dem sie vorher nicht vorhanden waren, lösen sie die Bildung von Antikörpern aus und reagieren schließlich in einer für sie spezifischen Weise. Antigen und Antikörper sind korrespondierende Begriffe: Das Antigen kann nur durch seinen Antikörper erkannt werden und vice versa. Diese antigenen Substanzen sind in umschriebenen Arealen auf der Oberfläche oder in oberflächennahen Schichten der roten Blutkörperchen lokalisiert. Diese Rezeptoren oder antigenic sites sind die Bindungsorte der Antikörper; die Lokalisation der Antigene - sie sind in den Krypten der Erythrozytenoberfläche stufenweise angeordnet zu denken - ist für eine Haemagglutination von großer Bedeutung. Um die Bildung intrazellulärer Proteinbrücken bei den "kürzeren" inkompletten Antikörpern zu ermöglichen, finden serologische Kunstgriffe wie der Albumin- bzw. Fermenttest ihre Anwendung.

Die Blutgruppenantigene sind Polysaccharid - Polypeptid-Komplexe; ein Kohlenhydratanteil ist in bestimmter Weise an ein Protein gebunden. Seiner chemischen Struktur zufolge ist es ein Mukopolysaccharid; es wird auch als "Hapten" bezeichnet. Die Bildung eines Antikörpers kann nur durch den Komplex ausgelöst werden, wogegen eine Antigen-Antikörperreaktion schon zwischen dem Hapten und dem Antikörper erfolgen kann.

Die Bildung von Antikörpern, ein Vorgang, der als Immunisierung bezeichnet wird, ist eine Antwort des Organismus auf eingebrachte, fremde Antigene. Diese besitzen eine unterschiedliche antigenetische Potenz; sie ist ein Maß für die Wahrscheinlichkeit, mit der ein bestimmtes Antigen die Bildung von Antikörpern anregt. So führt das Rhesus-Antigen D relativ häufig zu Immunisierungen, wogegen Mehrmaldifferenzen in anderen Blutgruppensystemen seltener, bzw. nur in Ausnahmefällen (vgl. S. 23, Abb. 5), eine Antikörperbildung auslösen³⁰. Im Hinblick auf die Antigenität der Blutmerkmale und somit einer weitgehenden Vermeidung einer Immunisierung ist eine Erweiterung der Blutgruppenbestimmung über das ABO-System und den Rh-Faktor D hinaus auf das Kell-System sowie auf die Rh-Antigene CD dringend anzuraten⁴.

Die nach einer Erstimmunisierung gebildeten Antikörper können sowohl zeitlebens bestehen bleiben, wie zum Beispiel Antikörper des Kell- bzw. Rh-Systems, als auch nach einiger Zeit wieder verschwinden, wie es für Anti-S und Anti-Kidd beschrieben wurde³¹. Unspezifische Reize wie Infekte können zu Schwankungen des Titers führen. Im Gegensatz zu Erstimmunisierung ist für eine Reimmunisierung schon eine ganz geringe Antigendosis ausreichend. Der Organismus beantwortet den erneuten antigenen Reiz mit einer massenhaften Bildung des Antikörpers (booster effect).

Die irregulären Blutgruppenantikörper

Außer dem im ABO-System vorkommenden natürlichen Antikörpern, den Isoagglutininen Anti-A und Anti-B, werden alle übrigen Antikörper als irreguläre Antikörper bezeichnet. Diese kommen nur gelegentlich vor. Die Häufigkeit ihres Nachweises schwankt in Abhängigkeit von Empfindlichkeit und Spezifität der angewandten Untersuchungsmethoden innerhalb weiter Grenzen. Hinsichtlich ihres Reaktionsoptimums in verschiedenen Temperaturbereichen können die irregulären Antikörper in drei Gruppen eingeteilt werden:

1. Irreguläre Antikörper, die jedoch aufgrund ihres Temperaturoptimums zwischen 0° und 4° C für die Transfusionspraxis ohne Bedeutung sind. Sie können nochmals in spezifische und unspezifische Antikörper unterteilt werden. Erstere, natürlich vorkommende irreguläre Kälteantikörper, haben eine enge Beziehung zum ABO-System und richten sich besonders gegen A_1 -(Anti- A_1)- und O-Blutkörperchen (Anti-H), letztere sind als Reaktion des Organismus auf bestimmte Viruserkrankungen aufzufassen und reagieren mit allen Blutkörperchen, unabhängig von deren Blutgruppenzugehörigkeit.
2. Eine natürliche Entstehungsursache für irreguläre Antikörper ist durchaus möglich, wenn auch die näheren Umstände noch nicht hinreichend geklärt sind. Eine Zwischenstellung zwischen den Kälte- und den Immunantikörpern nehmen diejenigen Antikörper ein, die natürlich vorgebildet sind und primär als Kälteantikörper vorliegen, jedoch in Ausnahmefällen durch wiederholte Übertragung

merkmaldifferenten Blutes insofern einen gewissen Immuncharakter annehmen können, als ihr Titer ansteigt und ihre Wärmeamplitude bis in den Bereich der Körpertemperatur reicht. Testerythrozyten werden derart sensibilisiert, daß der Antiglobulin-Test eine positive Reaktion ergibt. Relativ häufig und stark ausgeprägt ist dieses Phänomen bei den Antikörpern des Lewis-Systems. Diese werden gar nicht so selten als irreguläre Antikörper nachgewiesen, was ihrer prätransfusionellen Erkennung besondere Bedeutung verleiht⁴. Seltener können Anti-M, Anti-N und Anti-P₁₂₉ eine Reaktion nach Art eines Immunantikörpers ergeben.

3. Irreguläre Immunantikörper, deren optimale Reaktions-temperatur bei 37° C liegt. Sie können als Folge einer Immunisierung durch Übertragung merkmaldifferenten Blutes oder durch Gravidität entstehen. Im allgemeinen gelten Bluttransfusionen und Schwangerschaften als gleich wirksame Immunisierungsursachen. Ob dies für diejenigen Antigene, die selten zu einer Immunisierung führen, wirklich zutrifft, ist nicht erwiesen³¹. Krieg¹⁴ ermittelte bei einer Untersuchung von 20 292 weiblichen Blutspendern eine Häufigkeit von 0,3 %, eine Zahl, die in Anbetracht von 1,5 Millionen Blutübertragungen in der BRD pro Jahr³⁰, gründliche prätransfusionelle Untersuchungen nahelegt. Zum Nachweis dieser Immunantikörper sind spezielle Untersuchungstechniken notwendig. Von außerordentlicher Bedeutung ist hierbei der Antiglobulin-(Coombs)-Test, auf dessen routinemäßige Anwendung zur Vermeidung von Transfusionszwischenfällen in der Literatur wiederholt hingewiesen wird^{4, 14, 21, 25, 29}.

Die Existenz mehrerer Antikörper im Serum ist keine Seltenheit. Sie werden als Mischantikörper bezeichnet und werfen für die Transfusionspraxis besondere Probleme auf, da die Beschaffung eines verträglichen Blutes meist nicht rechtzeitig erfolgen kann. Häufig sind Kombinationen von Anti-D mit anderen Rh-Antikörpern, doch können neben diesem Leitantikörper praktisch alle anderen Antikörper vorliegen³⁰. Relativ häufig sind noch Mischantikörper des Lewis-Systems vom Typ Anti-Le^a + Le^b, wobei letzteres oft nur in geringer Beimengung vorhanden ist. Lipp¹⁸ ermittelte bei 567 Antikörperbefunden in 66 Fällen Mischantikörper, was einen Anteil von 12 % entspricht.

Einen Überblick über Entstehungsursachen, Reaktionsmodus und klinische Bedeutung irregulärer Antikörper vermittelt folgende Tabelle, wobei vorauszuschicken ist, daß eine eindeutige Klassifizierung besonders nach den beiden ersten oben angeführten Kriterien nicht getroffen werden kann. Die nachstehende Aufstellung kann nur als allgemeine Zuordnung verstanden werden.

em	Einzel- AK	Entstehung			Reaktion ¹ im		Temp.- Optimum	Bedeutung für die Transfusion praxis ² ?
		Immun	Natürl.	NaCl-T	Albumin-T	Combs-T		
	K,k,Js ^a , Js ^b ,Kp ^a , Kp ^b	ja	ws1	glg	ws1	<u>ja</u>	37°C	+++ (außer bei Js ^a , Js ^b)
s	Le ^a , Le ^b	ws1	ja	<u>ja</u>	ja	<u>ja</u>	5-37°C	++
	Jk ^a , Jk ^b	ja	ws1	ws1	ws1	<u>ja</u>	37°C	++
eran	Lu ^a	ja	ja	<u>ja</u>	ja	ws1	4-25°C	+
	Lu ^b	ja	ja	<u>ja</u>	ja	ws1	4-25°C	++
r	Fy ^a , Fy ^b	ja	ws1	glg	ws1	<u>ja</u>	37°C	+++
	P ₁	ws1	ja	<u>ja</u>	ja	glg	5-25°C	(-)
	P + P ₁	ws1	ja	glg	glg	<u>ja</u>	25-37°C	+
	M, N	ws1	ja	<u>ja</u>	ja	glg	5-25°C	+ (für M)/ (-) (für N)
	S	ja	ws1	glg	<u>ja</u>	<u>ja</u>	25-37°C	+
	s	ja	ws1	ws1	ws1	<u>ja</u>	37°C	+
s	D	ja	ws1	glg	ja	<u>ja</u>	37°C	+++
	C	ja	ws1	glg	ja	<u>ja</u>	37°C	+++
	E	ja	selten	glg	ja	<u>ja</u>	37°C	+++
	c	ja	selten	glg	ja	<u>ja</u>	37°C	+++
	e	ja	ws1	glg	ja	<u>ja</u>	37°C	+++
	C ^w	ja	selten	ja	ja	<u>ja</u>	37°C	+++

2) Entstehungsursache, Reaktionsmodus und klinische Bedeutung ausgewählter Antikörper (mod. und erg. nach²²)

das - in der Regel - optimale Nachweisverfahren ist unterstrichen

Transfusionszwischenfälle im allgemeinen nicht

Transfusionszwischenfälle möglich (invitro-Reaktionen)

Transfusionszwischenfälle mit leichterem Verlauf

+ Transfusionszwischenfälle mit schwerem bis tödlichem Verlauf

.: ws1 steht für wahrscheinlich

glg steht für gelegentlich

Die Gesamthäufigkeit irregulärer Antikörper in einem undifferenzierten Untersuchungsgut wird mit 0,5 - 1,5 % angegeben. Die Angaben sind letztlich auch durch die Verschiedenheit der angewandten Untersuchungsmethoden einer gewissen Streuung unterworfen. Spielmann³⁰ ermittelte bei 41 433 Probanden eine prozentuale Verteilung von 0,48 % bei Männern und 1,0 % bei Frauen. Schricker²⁸ fand bei 40 293 untersuchten Proben ohne Berücksichtigung des Geschlechts in 515 Fällen Antikörper, was einem Anteil von 1,28 % entspricht. Die weiblichen Testpersonen wiesen mit 1,61 % gegenüber den männlichen Probanden mit 0,94 % einen deutlich erhöhten Anteil auf. Nach Abzug der infolge einer Gravidität gebildeten Antikörper ergab sich mit 0,96 % auch hier ein deutlich niedriger Prozentsatz. Beyer² bestimmte mit einer Häufigkeit von 1,56 % den höchsten Wert.

Hinweise auf die Entstehungsursache irregulärer Antikörper gibt eine Aufschlüsselung der Befunde nach anamnestischen Angaben der Patienten. Repräsentativ scheint eine von Lipp¹⁸ durchgeführte Untersuchung, wobei durch die Einteilung des Untersuchungsgutes in drei Gruppen folgende Ergebnisse ermittelt werden konnten: In 0,2 - 0,3 % der Fälle konnten bei Blutspendern Antikörper nachgewiesen werden. Ein relativ hoher Anteil, wenn man in Betracht zieht, daß diese Gruppe überwiegend nicht vorbelastet ist. - Bei Müttern und Schwangeren ergab sich mit 1 % eine naturgemäß größere Häufigkeit. - Der Antikörperanteil aus der Transfusionsserologie besaß mit 1 - 3 % den höchsten Wert.

Die Häufigkeit irregulärer Antikörper ist als eine Funktion der Antigenität und der Häufigkeit des betreffenden Blutgruppenmerkmals aufzufassen. Sowohl von einer zuverlässigen prätransfusionellen Kreuzprobe wie auch einer ausreichend empfindlichen Nachuntersuchung wird die Zahl der positiven Befunde abhängig sein. Über die Häufigkeit der Antikörper in Abhängigkeit von ihrer Spezifität können nur innerhalb gewisser Grenzen objektivierbare Aussagen gemacht werden. Demnach ist das Anti-D des Rhesus-Systems mit Abstand der am häufigsten gefundene Antikörper, sowohl als Einzelantikörper als auch als Leitantikörper in Gemischen. Sofern bei der Auswahl des Spenderblutes nach den Richtlinien des Bundesgesundheitsamtes¹⁹ verfahren wird, dürfte man Rhesus-Antikörper dieser Gruppe eigentlich nicht finden; mit Ausnahme von Männern bzw. Frauen, die vor der Rh-Ära Transfusionen erhalten haben oder als Folge inkompatibler Schwangerschaften. Über die weitere Verteilung und die klinische Bedeutung läßt sich noch nichts Sicheres sagen. Einen groben Überblick bezüglich des Verteilungsmusters der häufigsten irregulärer Antikörper soll Abbildung 3 vermitteln. Sie stützt sich im wesentlichen auf Angaben von Spielmann³⁰, der bei der Gruppierung neben dem Geschlecht auch vorausgegangene Schwangerschaften berücksichtigte. Die Untersuchung von 56 024 Patienten ergab in 459 Fällen, entsprechend 0,82 %, einen positiven Antikörperbefund. Mit einem Anteil von 0,60 % liegen die Ergebnisse einer Untersuchung von Maurer und Büttner²¹ an 10 251 unausgewählten chirurgischen Fällen in derselben Größenordnung; letztere sind zum Vergleich rechts in der Abbildung gegenübergestellt:

Antikörper Typ	Antikörper-Häufigkeit bei					Schwangeren	Häufigkeit nach		
	19.238		22.105		14.591		Spielmann	Maurer	Büttner
	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut
Anti-D	22	23,9	115	51,3	96	67,1	233	50,8	13
Anti-D+Rhy	8	8,7	24	10,7	17	11,9	49	10,7	12
Anti-D+Y	2	2,2	-	-	4	2,8	6	1,3	-
Anti-E	11	12,1	15	6,7	1	0,7	27	5,9	4
Anti-c	2	2,2	4	1,8	-	-	6	1,3	1
Anti-K	12	13,0	18	8,0	1	0,7	31	6,7	12
Anti-Fy ^a	4	4,4	6	2,7	-	-	10	2,2	1
Anti-Jk ^a	2	2,2	3	1,3	-	-	5	1,1	1
Anti-Le ^a	5	5,4	12	5,4	13	9,1	30	6,5	1
Anti-Le ^b	5	5,4	2	0,9	6	4,2	13	2,8	1
Anti-Le ^a Le ^b	1	1,1	-	-	1	0,7	2	0,4	1
Anti-P ₁	-	-	2	0,9	1	0,7	3	0,6	4
übrige ¹	18	19,6	23	10,3	3	2,1	44	9,6	10
Summe der Antikörper	92	100	224	100	143	100	459	100	61
Antikörper bei % aller Probanden	0,48		1,0		0,98		0,82		0,4

¹ seltene, bzw. nicht mehr identifizierbare AK

Abb. 3) Häufigkeit ausgewählter irreg. AK in verschiedenen Untersuchungs-
kollektiven mit Vergleich der Gesamthäufigkeit

Sieht man von den Unterschieden ab, die durch das statistisch weniger brauchbare, kleine Zahlenmaterial hervorgerufen werden, so ergeben sich nur im Rh- wie im Kell-System Differenzen. Da sich im Untersuchungsgut sowohl transfundierte wie auch nicht-transfundierte Patienten befinden, könnte der Unterschied in einer verschieden durchgeführten prätransfusionellen Blutgruppenbestimmung zu sehen sein. Die Häufigkeit der Kell- bzw. E-Sensibilisierungen haben nämlich Maurer und Büttner erst zu der Forderung nach einer ausgedehnteren Blutgruppenbestimmung veranlaßt²¹, die bei Untersuchungen von Spielmann³¹ zum Großteil schon routinemäßig durchgeführt wird.

Um die Einteilung der irregulären Antikörper abzuschließen, seien noch die Auto-Antikörper erwähnt. Diese richten sich gegen die eigenen Erythrozyten und im Regelfall auch gegen Erythrozyten anderer Personen. Bei der Mehrzahl der Auto-Antikörper handelt es sich um inkomplette Wärmeantikörper, die im direkten Coombs-Test nachweisbar sind. Häufig richten sich diese gegen Rhesus-Merkmale, insbesondere gegen das Antigen e. Zahlreiche andere Formen sind neben diesem Auto-Antikörper möglich. Klinische Bedeutung haben die Auto-Antikörper als Ursache der haemolytischen Anämie erlangt, deren Transfusionstherapie oft Schwierigkeiten bereitet. Über die Pathogenese der Auto-Antikörper sind noch keine gesicherten Aussagen möglich; letztlich scheint sie entweder auf eine Dysfunktion des antikörperbildenden Apparats und/oder eine degenerative Veränderung bestimmter Antigene zurückzuführen zu sein.

Die Inkompatibilität

Ursache jeder haemolytischen Transfusionsreaktion ist eine Inkompatibilität zwischen Spender -und Empfängerblut¹¹. Die Inkompatibilität ist das Ergebnis der Reaktion eines oder mehrerer Antigene der transfundierten Erythrozyten und ihren korrespondierenden Antikörpern im Serum des Empfängers, beziehungsweise vice versa. Dabei tritt entweder eine rasche haemolytische Reaktion ein oder der Untergang der Erythrozyten vollzieht sich langsam und kann nur aufgrund ihrer verkürzten Lebensdauer bestätigt werden. Die Methode der Differential-agglutination¹ und das heute gebräuchliche Verfahren der radioaktiven Markierung der Erythrozyten mit $^{51}\text{Cr}^9$ haben für die Diagnose einer verminderten Überlebenszeit große Bedeutung. Der Inkompatibilitätsbegriff umfaßt jede isoantikörperbedingte Überlebenszeitverkürzung von Erythrozyten und darf keinesfalls als Synonym eines haemolytischen Transfusionszwischenfalls gebraucht werden. Inkompatibilitäten sind ungleich häufiger als klinisch manifeste Haemolyseschäden.

Agglutination und Haemolyse sind die in der Regel sichtbaren Resultate einer Antigen-Antikörper-Reaktion. Diese läuft an der Oberfläche der Erythrozyten ab und erfolgt in zwei Stufen:

Im ersten Stadium erfolgt Bindung des Antikörpers an spezifische Rezeptoren; es wird als Aufladung bzw. Adsorption bezeichnet und läuft sofort nach Kontakt der Reaktionspartner ab. In dieser Phase werden bereits bestimmte Fraktionen einer in vivo im Serum stets vorhandenen, komplexen thermolabilen Substanz - als Komplement bezeichnet - an den Antigen-Antikörper-Komplex gebunden.

Der Ablauf der Reaktionen des zweiten Stadiums ist von erheblich geringerer Geschwindigkeit. Je nach Natur des Antikörpers - es kann sich um ein Agglutinin und/oder ein Haemolysin handeln - erfolgen gewöhnlich sichtbare Reaktionen wie Agglutination und Haemolyse. Die Geschwindigkeit, mit der sie erfolgen, wird als Avidität bezeichnet. Zusammen mit dem Reaktionsmilieu kann sie bereits erste Hinweise auf die Spezifität der Antikörper geben. Sie ist neben anderen physikalischen Bedingungen hauptsächlich von der Temperatur und den Konzentrationen der Reaktionspartner abhängig.

Unter Haemolyse versteht man die Zersetzung roter Blutkörperchen durch die Einwirkung eines Antikörpers. Zusätzlich ist eine weitere Komplementkomponente notwendig. Strittig ist bis heute die Frage, ob Haemolysine und Agglutinine verschiedene Antikörpertypen oder nur zwei Manifestationen eines Antikörpers sind. Bestimmte Blutgruppenantikörper wirken jedoch nur agglutinierend (Anti-Rh), während andere zwar Agglutinine sind, auf einen Antigenreiz aber zu Haemolysinen werden können (Anti-A)¹⁷. Nach Zerstörung des Komplements üben letztere ihre Agglutininwirkung wieder aus.

Als Agglutination bezeichnet man generell die Verklumpung roter Blutkörperchen. Sie ist auf die Ausbildung interzellulärer Proteinbrücken nach Adsorption der Antikörper an spezifische Rezeptoren zurückzuführen²³. Neben der wichtigen Rolle, die die Temperatur für den Ablauf einer Agglutination besitzt, ist besonders das Reaktionsmedium zu erwähnen, demzufolge die Unterscheidung in komplette und inkomplette Antikörper getroffen wird:

Komplette Antikörper agglutinieren die Erythrozyten bereits in physiologischer Kochsalzlösung, d. h. die Bildung interzellulärer Brücken kann ohne weitere Hilfsmittel erfolgen. Bei inkompletten Antikörpern erfolgt Agglutination nur in Anwesenheit von als Supplementen bezeichneten Hilfsstoffen.

Dieses unterschiedliche serologische Verhalten kann auf physikalisch-chemische Wechselwirkungen zurückgeführt werden. Die Erythrozyten besitzen, abhängig von pH-Wert, eine elektrische Ladung, die im physiologischen Bereich negativ ist. Um Brücken ausbilden zu können, müssen die Antikörper die daraus resultierenden abstoßenden Kräfte überwinden. Die Dimensionen der kompletten Antikörper betragen aber ein Mehrfaches der inkompletten Antikörper³². Während erstere größere interzelluläre Distanzen überspannen können, müssen bei den inkompletten Antikörpern durch Zusatz von Supplementen erst die Zellabstände verringert werden. Eine Erhöhung der Proteinkonzentration des Reaktionsgemisches durch Zugabe von Albumin oder eine Vorbehandlung der Erythrozyten mit einem proteolytischen Enzym sind geeignet, schließlich auch diesem Antikörpertyp den interzellulären Brückenschlag zu ermöglichen. Serologisch ist eine strenge Unterteilung von kompletten und inkompletten Antikörpern nicht möglich. Neben den natürlich vorkommenden Antikörpern des ABO-Systems sind zu den kompletten Antikörpern im Normalfall noch die Antikörper des Lewis-, Lutheran- und P-Systems wie auch Anti-M, N und S zu zählen. Auch Antikörper des Rhesus-Systems können als komplette Antikörper angetroffen werden. Innerhalb der Gruppe der inkompletten Antikörper gibt es weitere Übergänge. Manche davon lassen sich nicht, wie viele Anti-Rh, bereits im Albumin- bzw. Enzym-Test nachweisen. Sowohl im Rh-System als auch in weiteren Blutgruppensystemen (Kell, Duffy, Kidd) können inkomplette Antikörper vorliegen, die nur mit einer empfindlicheren Untersuchungsmethode erfaßt werden können, wie sie der Anti-humanglobulin-Test darstellt.

Methoden zum Nachweis irregulärer Blutgruppenantikörper

Eine strikte Einteilung der Antikörper aufgrund ihres Reaktionsmilieus kann ebensowenig vorgenommen werden, wie daraus Rückschlüsse auf ihre klinische Bedeutung zu ziehen sind. Abbildung 4 kann deshalb nur eine grobe Übersicht vermitteln; maßgebend für die Eingruppierung der Antikörper war das jeweils einfachste Verfahren zum Nachweis.

	NaCl-Test	Albumin-Test	Coombs-Test	Ferment-Test
Antikörper, die in der Regel agglutinieren	Anti-A, -A ₁ , -B, -M, Le ^a , -Le ^b , -M, -c, -e, -S -N, -Lu ^a , -Lu ^b , -P ₁	Anti-D, -C, -E-, -c, -e, -S	Anti-K, -k, -Kp ^a , Kp ^b , -Ty ^a , -Ty ^b , Jk ^a , -Jk ^b , -s	unspezifisch, alle inkompletten Antikörper, insbesondere
Antikörper, die gelegentlich agglutinieren	Anti-D, -C, -E, -c, -e, -K, -k, -Ty ^a , -Ty ^b , -s	Anti-K, -S	Anti-Lu ^a , -M, -Le ^a , -Le ^b , -D	besondere die des Rh-Systems

Abb. 4) Nachweisbarkeit der wichtigsten Antikörper (modifiziert und ergänzt nach²⁷).

Antikörper werden durch ihre Reaktion mit dem Antigen nachgewiesen. Durch Mischung verschiedener Blute wird industriell ein Erythrozytenpanel gewonnen, das alle wesentlichen Blutgruppenantigene enthält. Ergibt sich mit diesem Testerythrozyten ein positiver Antikörperbefund, wird mittels bestimmter Antigene enthaltenden Testblute die Spezifität des Antikörpers abgeklärt. Zum Antikörpernachweis finden vier Standardmethoden in der Serologie Verwendung:

Komplette Antikörper zeigen bereits im NaCl-Test Agglutination oder Haemolyse. Albumin- bzw. Fermenttest haben ihre Bedeutung durch den Nachweis inkompletter Antikörper erlangt, der jedoch in mehreren Fällen nur im Antihumanglobulin (Coombs)-Test gelingt. Die NaCl- wie die Albuminmethode sollen nicht näher dargestellt werden, da ihr keine serologischen Feinheiten zugrundeliegen bzw. im letzteren Fall schon an obiger Stelle abgehandelt wurden.

Im Fermenttest sollen neben einer Verringerung der Zellabstände durch Ladungsveränderung auch räumliche Kriterien für eine Reaktion von Bedeutung sein. Durch Andauung der Erythrozyten mittels proteolytischer Enzyme (Bromelin, Ficin, Papain, Trypsin) sind die in den Krypten lokalisierten Rezeptoren für die Antikörper besser zugänglich. Elektro-chemische Wechselwirkungen sollen insbesondere durch die Spaltung von Phosphatidbindungen an der Oberfläche beeinflußt werden. - Über die Spezifität der im Fermenttest nachweisbaren Antikörper können keine näheren Angaben gemacht werden. Reaktionen sind prinzipiell bei allen Antikörpern möglich, können aber ebenso ausbleiben²¹. Die Spezifität der Reaktionen ist deutlich herabgesetzt. Besonders bei tieferen Temperaturen häufen sich Pseudoagglutinationen durch unspezifische Kälteagglutinine.

Trotz des hohen Anteils unspezifischer Reaktionen empfiehlt Lipp¹⁸ den Fermenttest stets als ergänzende Untersuchung zum Coombs-Test durchzuführen, da eine große Zahl irregulärer Antikörper trotz negativer Coombs-Befunde letztlich im Fermenttest nachgewiesen werden konnte.

In keinem anderen Nachweisverfahren sind Empfindlichkeit und Spezifität des Antihumanglobulin (Coombs)-Tests zu erreichen. Eine große Zahl irregulärer Antikörper läßt sich nur im indirekten Coombs-Test nachweisen^{26,29}. Die Durchführung dieses Testverfahrens ist unerläßlich zur Erkennung der für die Transfusionspraxis gefährlichsten Immunantikörper. Etwa 95 - 98 % dieses Antikörpertyps können im Coombs-Test erkannt werden³¹. Antikörper des Kell-, Duffy- und Kidd-Systems, die alle schwere haemolytische Transfusionsreaktionen verursachen können, sind fast ausschließlich im Coombs-Test nachweisbar³⁰. Ebenso können die Immunformen von Lewis-Antikörpern nur in dieser Technik einwandfrei erkannt werden. Seine überragende Bedeutung erhält der Coombs-Test schließlich durch den Nachweis inkompletter Antikörper des Rh-Systems, die sich vor Entwicklung des Verfahrens im Jahre 1945 durch Coombs, Mourant und Race⁶ im Albuminmilieu gelegentlich nicht erfassen ließen und zu schweren Zwischenfällen führten. Folgende Überlegung liegt dem Coombs-Test zugrunde:

Da alle Antikörper Globuline sind, muß die Injektion menschlichen Serums oder Globulins bei einem ausreichend empfindlichen Tier die Bildung von Antikörpern gegen diese Globulinfraktion induzieren. Mit diesem Reagenz könnten dann am menschlichen Erythrozyten adsorbierte Isoantikörper sichtbar gemacht werden. - Die Agglutination der antikörperbeladenen roten Blutzellen erfolgt durch Brückenbildung mittels dieses Antihumanglobulin-Serums. Weitere Untersuchungen von

Coombs und Mourant⁵ sowie Dacie⁸ zeigten, daß einige Antikörper (Le^a , Le^b , Lu^b , Lu^a , H) durch die Antiglobulinseren nicht erfaßt wurden, wogegen die Reaktion mit Rh-sensibilisierten Erythrozyten besonders stark erfolgte. Durch Zusatz kleiner Mengen reinen Gammaglobulins konnte letztere abgeschwächt werden. Diese Neutralisation beeinträchtigte jedoch die schwächere Komponente nicht, die Le^a -sensibilisierten Zellen reagierten schließlich. Aufgrund dieses Reaktionsverhaltens wurde zwischen "Gamma"- und "Non-Gamma"-Globulin-Antikörpern unterschieden, wobei zahlreiche Antikörper als Mischung beider Formen vorliegen können. Für die Reaktion zwischen dem Antiglobulinserum und den mit "Non-Gamma"-Globulin-Antikörpern sensibilisierten Erythrozyten ist Komplement nötig, das Einfluß auf das Ausmaß der Antikörperadsorption hat.

Der Coombs-Test wird als direkter oder indirekter Test durchgeführt. Im ersten Fall sind die Blutkörperchen bereits antikörperbeladen; bei letzterem Vorgehen müssen Serum und Testerythrozyten zum Zwecke der Adsorption zuerst inkubiert werden. Im direkten Test kann die Diagnose eines Morbus haemolyticus neonatorum oder einer erworbenen hämolytischen Anämie durch Antikörper gesichert werden. Wenige Stunden nach einer Transfusionsreaktion kann ebenfalls ein positiver Befund vorliegen. Nachdrücklich sei aber darauf hingewiesen, daß eine fehlende positive Reaktion im direkten Coombs-Test ^{nicht} gegen einen Zwischenfall spricht. Alle sensibilisierten Erythrozyten können bereits lysiert sein²⁰.

Der indirekte Coombs-Test wird hauptsächlich als Antikörpersuchtest und zur Blutgruppenbestimmung (Duffy, D^{u11}) angewandt. Als Versorgungsmaßnahme vor Bluttransfusionen ist er dringend zu empfehlen¹⁹. Auf eine nähere Beschreibung der Modifikationen dieser Untersuchungsmethode sei an dieser Stelle verzichtet.

Erwähnt sei nur die Steigerung der Empfindlichkeit durch Albuminzusatz¹⁰ und seine gebräuchlichste Durchführung als 3-Stufen-Test mit einer Protein-, Thermo- und Antiglobulin-Phase. Eine positive Kontrolle mit einem Anti-D-Serum sollte abschließend stets durchgeführt werden, um sich der Reaktivität des Antiglobulin-Serums wie des Komplements zu versichern. Auch die unvollständige Entfernung der Serumproteine kann trotz Anwesenheit von Antikörpern einen negativen Befund vortäuschen.

Risiken und Gefahren bei Bluttransfusionen

Antikörperstatistiken aus den letzten Jahren haben gezeigt, daß in 0,5 - 1,5 % der Fälle mit der Anwesenheit irregulärer blutgruppenspezifischer Antikörper zu rechnen ist. Obwohl nur 10 - 20 % der Kreuzproben ein positives Ergebnis zeigen und davon wiederum nur in 10 % der Fälle eine schwere Haemolyse-reaktion anzunehmen ist, ist bei der jährlichen Anzahl von etwa 1,5 Millionen Bluttransfusionen in der BRD³⁰ doch dieser Prozentsatz als erheblich anzusehen. Auf die Notwendigkeit eines umfassenden Antikörpernachweises mit anschließender Spezifizierung zur Vermeidung von Transfusionsreaktionen kann nicht nachdrücklich genug hingewiesen werden. Luboldt und Heimsoth²⁰ erwiesen, daß Fehltransfusionen nicht in erster Linie auf menschlichem Versagen, sondern auf der routinemäßigen Anwendung unzureichender Testmethoden beruhen. Auf die hervorragende Bedeutung der Coombs-Technik zur Erfassung der gefährlichsten Immunantikörper wurde bereits hingewiesen.

Da bei Transfusionen, besonders bei Notfällen, nur ein Teil der betreffenden Blutmerkmale berücksichtigt werden kann, muß besonders bei multitransfundierten Patienten mit der Bildung von Immunantikörpern gerechnet werden²⁸. So ergab eine von Maurer und Büttner²¹ durchgeführte Nachuntersuchung an 524 Blutempfängern bei 18 Patienten, entsprechend 3,4 %, einen positiven Antikörperbefund. Insgesamt wurden 24 Antikörper ermittelt, wovon in 19 Fällen die Spezifität geklärt werden konnte. Die Häufigkeit von Antikörpern des Kell-Systems (6 x) und des Rh-Antikörpers Anti-E (5 x), neben Anti Le^a (3 x) und Anti-D (2 x) lassen die Forderung nach einer Ausdehnung der Blutgruppenbestimmung auf das gesamte Rh- und Kell-System berechtigt erscheinen.

Wie häufig sind transfusionsbedingte Antikörper in bezug zur Gesamtzahl der nachgewiesenen Antikörper?

Schricker²⁸ ermittelte bei 40 293 unausgewählten Probanden in 515 Fällen, insgesamt 1,28 %, einen positiven Antikörperbefund. 134 Antikörper (26,2 %) waren infolge einer inkompatiblen Schwangerschaft gebildet worden, 146 Antikörper (28,02 %) "antransfundiert". Bei 236 Befunden (45,8 %) konnte die Immunisierungsursache nicht mehr festgestellt werden. - Zur Gegenüberstellung eignet sich eine von Busch⁴ durchgeführte Untersuchung, der mit 1,36 % eine vergleichbare Gesamthäufigkeit ermittelte. Von 157 Antikörpern konnte nur bei 14 (8,96 %) eine transfusionsbedingte Immunisierung gesichert werden; in 6 weiteren Fällen (3,82 %) konnte nicht entschieden werden, ob diese durch eine inkompatible Gravidität oder Transfusion gebildet wurden. Wodurch trotz Anwendung äquivalenter Testmethoden dieser relativ große quantitative Unterschied bedingt wird, konnte letztlich nicht geklärt werden. Unterschiedliche prätransfusionelle Blutgruppenbestimmungen scheinen die wahrscheinlichste Erklärung darzustellen.

In Abbildung 5 ist die absolute und relative Häufigkeit der wichtigsten Antikörpertypen, die von Schricker ermittelt wurden, angegeben. Unter "Sonstige" sind fast ausschließlich Mischantikörper aufgeführt, wobei eine Komponente stets ein Rh-Antikörper ist.

Antikörper	Anzahl	%
Anti-D	38	26,2
Anti-E	23	15,9
Anti-K	20	13,8
Anti-Le ^a	17	11,7
Anti-c	7	4,8
Anti-M	5	3,4
Anti-Ty ^a	3	2,1
Anti-Le ^b	3	2,1
Anti-C	2	1,3
Anti-Le ^a , Le ^b	3	2,1
Sonstige	24	16,6
Gesamt	145	100

Abb. 5) Verteilung von 145 Isoimmunantikörpern nach inkompatibler Bluttransfusion

Überraschend ist, daß über ein Viertel der Antikörper die Spezifität Anti-D aufwies, das bei lege artis durchgeführten Vorproben¹⁹ überhaupt nicht gefunden werden dürfte. Die Häufigkeiten der Faktoren E, Kell, Le^a und c unterstreichen besonders dadurch, daß alle zu schweren bis tödlichen Transfusionszwischenfällen führen können^{4,24,27,30}, nochmals die Notwendigkeit einer ausgedehnteren prätransfusionellen Blutgruppenbestimmung. Gleichermaßen müßten organisatorische Konsequenzen zur Bereitstellung verträglicher Blute getroffen werden.

Klinisch manifestieren sich Transfusionsreaktionen, wenn überhaupt, neben subjektiven Beschwerden wie Schüttelfrost, Fieber, Übelkeit, Lenden- und Kopfschmerzen in schweren Fällen durch Nierenauffektion mit Einschränkung der Harnausscheidung bis zur Anurie. Für Prognose und Therapie ist die Nierenfunktion von entscheidender Bedeutung. Bei Vorliegen einer Oligurie/Anurie muß die Diurese unverzüglich wieder in Gang gesetzt werden. Hierzu kommt eine Infusionsbehandlung mit Mannit in Betracht, die bei Mißerfolg sofort durch eine Haemodialyse bzw. Austauschtransfusion ersetzt werden muß. Weder die Erythrozyten-Agglutinate noch das bei der Immunhaemolyse freigesetzte Haemoglobin noch der rasche Abbau der mit inkompletten Antikörpern beladenen Erythrozyten sind die unmittelbaren Ursachen der Zwischenfallssymptomatik: diese ist vielmehr in der Freisetzung von Histamin bzw. histaminähnlichen Substanzen infolge der Antigen-Antikörper-Reaktion an der Erythrozytenoberfläche zu sehen.

Über die Häufigkeit von Transfusionsreaktionen können nur ungenaue Angaben gemacht werden, da viele Fälle nicht an die zuständige Transfusionszentrale weitergeleitet werden. Zapata und Mitarbeitern³² wurden bei 180 488 durchgeführten Transfusionen 419 (0,3 %) Zwischenfälle gemeldet. Nur bei 12 Patienten kam es zu einer haemolytischen Transfusionsreaktion. Die übrigen Fälle wurden als nicht haemolytischer Natur bezeichnet.

Die akute Haemolysereaktion mit Kreislaufkollaps und Nierenschädigung ist die gefürchtetste Komplikation bei Fehltransfusionen. Luboldt und Heimsoth¹⁹ wiesen auf den Zusammenhang zwischen akutem Nierenversagen und dem Übersehen von Immunantikörpern hin. In vierzig Fällen, wo akutes Nierenversagen und Haemolyse diagnostiziert wurde, konnten fünf auf die

Existenz von Immunantikörpern zurückgeführt werden. Es handelte sich hierbei in einem Fall um Rh-Antikörper (Anti-D + C), sowie je zweimal um Antikörper des Kell (Anti-K)- bzw. Duffy (Anti-Fy^a)-Systems. Mehrere Jahre zurückliegende Transfusionen konnten als Immunisierungsursache ermittelt werden. Konnte hier durch Einsatz der Dialyse-Therapie in jedem Fall ein letaler Ausgang dieser Fehltransfusionen verhindert werden, so ist aber andererseits zu bedenken, daß bei perakuten Fällen Kreislaufsymptome mit zum Teil erheblichen Blutdruckabfall im Vordergrund stehen, so daß der Patient ad exitum kommen kann, bevor eine Nierenschädigung überhaupt eintritt.

Im Falle eines positiven Antikörperbefundes nach einer Transfusionstherapie einen Zusammenhang mit einer Nierenschädigung zu klären - darin bestand ein wesentlicher Aspekt meiner Untersuchung.

Die Untersuchung sollte folgende Fragenstellungen beantworten:

1. Konnten irreguläre Antikörper, insbesondere Immunantikörper, nachgewiesen werden ?
2. Welche Spezifität wiesen die ermittelten Antikörper auf ?
3. War der Anteil der Immunantikörper in der Transfusionsgruppe erhöht ?
4. Konnte ein Zusammenhang zwischen einem Transfusionszwischenfall und einem akuten Nierenversagen hergestellt werden ?

Das Untersuchungsmaterial

Zur Untersuchung auf das Vorliegen irregulärer Erythrozytenantikörper wurden ausschließlich Leichtenblute herangezogen. Bei der Beschaffung des Untersuchungsmaterials wurde besonders darauf geachtet, daß nur Blute frischer Leichen herangezogen wurden. In den meisten Fällen lagen somit zwischen Exitus und Sektion nicht mehr als 24 Stunden; in Ausnahmefällen - bei Lagerung der Leichen im Kühlraum - wurden nach Rücksprache auch Blute von Leichen entnommen, deren Todeszeitpunkt weiter zurücklag, maximal jedoch 72 Stunden. Für die Untersuchung wurden 5 - 10 ccm Blut aus der Femoralvene entnommen.

Die Serumasservation erfolgte stets umgehend nach der Entnahme. Nach gründlicher Zentrifugation wurde das überstehende Serum abpipettiert und, um eine weitere Zerstörung der Serumproteine weitgehend zu vermeiden, im Tiefkühlschrank bei -18°C konserviert.

Das Zentrifugat wurde für eventuell notwendige Kontrolluntersuchungen im Kühlschrank bei $+ 4^{\circ} \text{C}$ aufbewahrt.

In den Monaten Juni bis einschließlich November konnten insgesamt 250 Seren asserviert werden. Nach telefonischen bzw. persönlichen Rückfragen konnte das Untersuchungsmaterial der Transfusionsgruppe (T-Blute) bzw. der Gruppe der nicht-transfundierten Patienten (NT-Blute) zugeordnet werden. Einteilungskriterium war also die Übertragung einer oder mehrerer Blutkonserven auf den Patienten während seines letzten Krankenhausaufenthaltes vor dem Exitus. Die nähere Zusammensetzung des Materials zeigt Abbildung 6.

	Anzahl	weiblich	männlich
Getestete Blute	250	97	153
T-Blute	100	40	60
NT-Blute	150	57	93

Abb. 6) Aufschlüsselung des Untersuchungsmaterials nach Transfusion und Geschlecht

Um die Frage einer eventuell aufgetretenen Immunisierung diskutieren zu können, wurde in der Transfusionsgruppe die Zeitspanne zwischen Exitus und Übertragung der ersten Blutkonserve ermittelt. Diese zeitliche Differenz ist, soweit sie nicht mehr als 30 Tage beträgt, in einem Diagramm gegen die Zahl der verstorbenen Patienten aufgetragen:

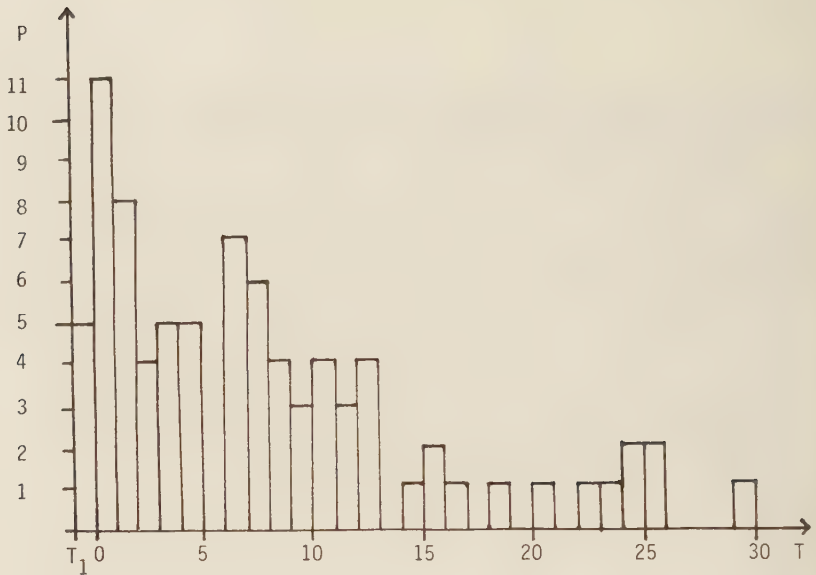


Abb. 7) Abszisse: T [Zeitliche Differenz zwischen 1. Transfusion (T_1) und Exitus in Tagen]
Ordinate: P [Anzahl der verstorbenen Patienten]

Die Transfusionsgruppe umfasst insgesamt 100 Patienten, davon verstarben 82 innerhalb von 30 Tagen. In 38 Fällen trat der Exitus spätestens nach 5 Tagen der Transfusionen ein. 14 Personen starben innerhalb zweier Monate, weitere 4 überlebten mehr als 60 Tage, wobei das Maximum bei 111 Tagen lag.

Die Untersuchungsmethodik

Die asservierten Seren wurden im NaCl-, im Ferment- und im indirekten Coombs-Test auf die Anwesenheit irregulärer Erythrozyten-antikörper untersucht.

Als Testerythrozyten wurde ein vom Biotest-Serum-Institut, Frankfurt, vertriebenes Erythrozytenpanel (Biotestcell-P) verwandt, das durch Mischung verschiedener Spenderblute alle geläufigen Antigene enthält. Das Testreagenz wurde vor jeder Testreihe mit physiologischer Kochsalzlösung in der Zentrifuge gewaschen.

Die Identifizierung der Antikörper erfolgte ^{mit} dem Reagenz Biotestcell-J der nämlichen Firma.

Im indirekten Coombs-Test wurden zwei Breitspektrum-Antihumanglobulinseren verwendet. Es handelte sich dabei um ein Serum der Firma Spectra mit der Chargennummer G-206. Von der Firma Hyland wurden Seren mit der Nummer 0380 R 002 D 2 bzw. 0380 X 00.162 benutzt. Die Seren wurden durch Immunisierung von Kaninchen gewonnen.

Das Prinzip der angewandten Testverfahren wurde an vorausgehender Stelle bereits behandelt (vgl. Seite 17 f).

Der NaCl-Test wurde als Plattentest durchgeführt. Nach dem Waschen wurde eine etwa 2 %-ige Suspension der Testerythrozyten hergestellt. Ein Tropfen Serum wurde mit einem Tropfen Suspension versetzt und mit dem Objektträger gründlich vermischt. Der Ansatz erfolgte bei Zimmertemperatur 20⁰ C und wurde laufend beobachtet. Nach einer halben Stunde erfolgte im Kühlschrank bei 4⁰ C eine Untersuchung auf Kälteagglutinine. Nach Ablesung wurde zum Testansatz ein Tropfen einer 30 %-igen Rinderalbuminlösung zugegeben, die Platten nach neuerlichem Mischen abgedeckt und bei 37⁰ C im Brutschrank inkubiert. Nach Erwärmung wurde in Abständen von einigen Minuten auf Agglutination geprüft. Die Ablesung erfolgte jeweils makroskopisch unter leichtem Schwenken der Glasplatte.

Der Fermenttest erfolgte ebenso wie der NaCl-Test auf der Opalglasplatte bei Zimmertemperatur. Als proteolytisches Enzym wurde Papain verwandt. Ein Tropfen Serum wurde mit einem Tropfen Papain versetzt und wenig Testerythrozyten Suspension zugegeben. Nach Vermischung mit dem Objektträger wurde der Ansatz ständig auf Agglutination geprüft.

Der Antihuman-Globulin-Test wurde als Röhrchentest durchgeführt. Etwa sechs Tropfen Serum wurden mit 3 Tropfen einer auf etwa 5 % verdünnten Biotestcell-P-Suspension versetzt und 45 min im Wasserbad bei 37° C inkubiert. In Abständen von ungefähr fünf Minuten wurden die Ansätze kurz aufgeschüttelt. Nach Entnahme aus dem Wasserbad wurden die Röhrchen nach dem Aufschütteln mit physiologischer Kochsalz-Lösung aufgefüllt und 5 min bei 5500 U/min zentrifugiert. Dieser Waschvorgang wurde insgesamt viermal durchgeführt. Nach dem letzten und möglichst vollständigen Abkippen der überstehenden Waschflüssigkeit wurde je ein Tropfen Erythrozytensediment in drei vertikal verschobenen Positionen auf eine Porzellanplatte aufgebracht. Die obere wie die mittlere der drei horizontalen Reihen wurden mit jeweils 1 Tropfen Antiglobulinserum der Firma Hyland bzw. Spectra versetzt. Dieser Doppelansatz sollte ein Übersehen eines Antikörpers nach Möglichkeit vermeiden. In der unteren Reihe wurde eine Kontrolle mit physiologischer NaCl-Lösung angesetzt. Wie in den obigen Testverfahren wurde mit dem Objektträger gemischt und laufend makroskopisch auf Agglutination geprüft. Nach zwanzig Minuten wurde dann zur positiven Kontrolle eine Blutzell-Suspension Rh-positiver Zellen, die mit einem inkompletten Anti-D-Serum sensibilisiert worden waren, aufgetropft, um sich der Reaktivität der Coombs-Sera zu vergewissern.

Die Untersuchungsergebnisse

Um graduelle Unterschiede in der Reaktivität der Antikörper erfassen zu können, wurden bei Agglutination jeweils Symbole mit folgender Bedeutung protokolliert.

Zwischenstufen in den Agglutinationsstärken wurden dadurch ausgedrückt, dass die höhere Stufe in Klammer angeführt wurde.

Symbol	Bedeutung *	freie Erythrozyten in %
-	keine Agglutination erkennbar	100
<u>+</u>	Agglutination zweifelhaft bzw. sehr schwach	> 99
+	schwache Agglutination, makros- kopisch kaum sichtbar	90
++	schwache Agglutination, makros- kopisch sichtbar	50
+++	starke Agglutination, diffuse Verklumpungszentren	1
++++	starke Agglutination, ein Ver- klumpungszentrum	< 1

Abb. 8) Symbole verschiedener Stärkegrade der Agglutination

Bei der Untersuchung von 250 Leichenbluten konnte in 31 Fällen, entsprechend 12,4%, eine Reaktion mit den Testerythrozyten beobachtet werden. Es erfolgte ausschließlich Agglutination, eine haemolytische Reaktion trat nicht auf. Das Reaktionsmedium sowie die Stärke der Reaktion veranschaulicht nachstehende Übersicht. Da verschiedene Antikörper in mehreren Medien reagierten, ist die Zahl der positiven Befunde nicht mit der Antikörperanzahl identisch. Zwischenstufen sind nach obiger Vereinbarung angegeben.

Untersuchungsverfahren	Agglutinationsstufen				
	+	+	++	+++	++++
NaCl-Test 4°	3	11	10	(1)	-
NaCl-Test 20°	2	1	1	-	-
NaCl + Albumin 37°	-	-	-	-	-
Ferment-Test	4	3	1(1)	(1)	-
Coombs-Test	-	1	1	-	-

Abb. 9) Verteilung positiver Reaktionen bezüglich Reaktionsmedium und Agglutinations-Stärke

Aus der Häufigkeit der Reaktion im NaCl-Test, insbesondere bei 4° C, ist zu schließen, daß es sich in der überwiegenden Mehrzahl um Kälteantikörper handeln muß. Eine weitere Untersuchung und Identifizierung der vorläufig ermittelten Antikörper ergaben folgende Ergebnisse, die kurz tabellarisch wiedergegeben sein mögen:

Antikörper-Typ	Anzahl	Nachgewiesen in	
		T-Bluten	NT-Bluten
Kälteantikörper	28 (4) ¹	11 (2) ¹	17 (2) ¹
Autoantikörper	1	-	1
Immunantikörper	1	-	1
Nicht mehr nachweisbar	1	-	1
Antikörper insgesamt	31	11	20

Abb. 10) Klassifizierung der in 250 Leichenbluten ermittelten 31 Antikörper

¹ Die in Klammern gesetzte Zahl gibt die Kälteantikörper an, deren Wärmeamplitude im NaCl-Test 20⁰ C erreichte.

Von den 31 (100 %) vorläufigen Antikörperbefunden, die bei der Untersuchung von 250 Leichenbluten festgestellt werden konnten, wurden 28 (90,3 %) durch die Anwesenheit irregulärer Kälteantikörper verursacht. Nur vier erreichten im NaCl-Test eine Wärmeamplitude von 20⁰ C, in den restlichen Fällen war die Agglutination bereits bei bedeutend niedrigeren Temperaturen reversibel. Acht Antikörper zeigten (zusätzlich) eine Reaktion im Papain-Test. Diese war, von einer Ausnahme abgesehen (+++), schwach (+) bis sehr schwach (+) ausgeprägt.

Die Identifizierung ergab in drei Fällen die Anwesenheit irregulärer blutgruppenspezifischer Kälteantikörper. Die übrigen 25 (80,6 %) Agglutinationsreaktionen sind alle entweder auf unspezifische Kälteantikörper zurückzuführen, die nach zahlreichen Viruserkrankungen im Serum vorhanden sein können, oder auf Kontamination des Untersuchungsmaterials bei der Entnahme bzw. Asservation. Der hohe Anteil unspezifischer Reaktionen ist auch durch

die Störanfälligkeit des Papain-Tests bedingt (vgl. S. 18), insbesondere, da nur sehr schwache Agglutinationserscheinungen beobachtet werden konnten, die bei leichtem Schwenken der Platte bereits reversibel waren.

Bevor die blutgruppenspezifischen irregulären Antikörper näher besprochen werden, seien noch kurz die übrigen Ergebnisse dargestellt. - In einem Fall konnte ein Autoantikörper ermittelt werden. Er agglutinierte im Kochsalzmilieu bei 4° C die Testerythrozyten nur schwach (+), wobei sich die Reaktion bei Erwärmung auf Zimmertemperatur weiter abschwächte (+). Mit den Erythrozyten des Spenders zeigte sich ebenfalls eine schwache Agglutination. Es konnte somit auf einen Autoantikörper geschlossen werden, dessen Reaktionsverhalten ihn als kompletten Kälte-Auto-Antikörper klassifiziert. Haemolytische Anämien durch diesen Antikörpertyp sind äußerst selten und setzen einen hohen Titer voraus². Bei dem untersuchten Patienten konnten in der Anamnese keine Anzeichen für eine derartige Erkrankung gefunden werden. - In einem weiteren Fall konnte eine Agglutination der Testerythrozyten nicht mehr nachgewiesen werden. Hierbei hatte sich im indirekten Coombs-Test eine schwache Reaktion (+) gezeigt, in den anderen Testverfahren konnte kein positiver Befund festgestellt werden. Sowohl die Identifizierung wie ein nochmaliger indirekter Coombs-Test ergaben keinerlei Hinweise auf die Anwesenheit eines Antikörpers.

Bei einer Patientin konnte ein Immunantikörper nachgewiesen werden. Einen Überblick über die positiven experimentellen Befunde und weitere - anamnestische - Angaben hinsichtlich der drei spezifischen irregulären Kälteantikörper unter gleichzeitiger Einbeziehung des Immunantikörpers (Anti-E) gibt Abbildung 11.

No.	Patient	Alter und Geschlecht	Antikörpertyp	Reaktions-Stärke und -Medium	Todesursache	Nieren-befund
1	J. K.	63 J/m.	Le ^b	+NaCl-T.bei 4°C	Herzversagen	o.B.
2	A. H.	62 J/w.	Le ^a +Le ^b + Kälteaggl.	++NaCl-T.bei 4°C und 20°C	Ersticken	o.B.
3	F. S.	69 J/m.	P ₁	(++)Papain-Test	Leberzirrhose	term.NV
4	A. M.	69 J/w.	E	++ Papain-Test ++ Coombs-Test	MorbusHodgkin	o.B.

Abb. 11) Experimentelle und anamnestische Angaben zu vier positiven Antikörperbefunden

In allen vier Fällen, in denen irreguläre blutgruppenspezifische Erythrozytenantikörper nachgewiesen werden konnten, erhielten die Patienten vor ihrem Ableben keine Bluttransfusion. Eine transfusionsbedingte Immunisierung in der Anamnese ist, bis auf die Patientin No. 4, aufgrund der experimentellen Befunde mit großer Sicherheit auszuschließen.

Das serologische Verhalten der Antikörper des Lewis-Systems bei Patient No. 1 und 2 weist ebenso wie ihre niedrige Wärmeamplitude darauf hin, daß es sich hierbei in keinem Fall um Immunantikörper handeln kann. Dieser experimentelle Befund entspricht durchaus den Literaturangaben, wonach Antikörper dieses Systems nie oder nur selten als solche vorliegen^{2, 32}. In den meisten Fällen sind Antikörper des Lewis-Systems bei Personen des Phaenotyps Le (a- b-) natürlich vorgebildet. In der Kreuzprobe erfolgt Agglutination im NaCl-Test bei Raumtemperatur oder niedrigeren Temperaturen. Im Ferment-Test läßt sich häufig eine verbesserte Reaktion erzielen, wobei in Gegenwart von Komplement häufig Haemolyse erfolgt. Durch inkompatible Transfusionen bzw. Graviditäten können die natürlich vorgebildeten Antikörper Immuncharakter erwerben und es kann zu schwereren Haemolysezwischenfällen kommen, wenn

auch ein letaler Ausgang selten ist³³. Ein neben dem NaCl-Test vorher durchgeführter Coombs-Test ergibt sichere Hinweise auf die Immunform des Antikörpers. Bei Patient No. 1 konnte Anti-Le^b im NaCl-Test nachgewiesen werden. Agglutination der Testerythrozyten erfolgte nur um 4⁰ C und war sehr schwach (+) ausgeprägt. Mit zunehmender Erwärmung auf Zimmertemperatur war die Reaktion reversibel. Im Fall des Patienten No. 2 kann Spielmanns Aussage bestätigt werden, wonach Anti-Le^a-Seren häufig beigemischtes Anti-Le^b enthalten können¹⁰. Im Gegensatz zu Patient No. 1 waren Agglutinationsstärke (++) wie Wärmeamplitude (bis 20⁰ C) wesentlich ausgeprägter. Obwohl sich keine Reaktion im indirekten Coombs-Test ergab, wäre hier im Falle einer Transfusion Lewis-negatives Blut zu empfehlen. Neben der Vermeidung einer Sensibilisierung wäre dadurch ein optimaler therapeutischer Erfolg gewährleistet, da eine vorzeitige Eliminierung der Spendererythrozyten infolge der Inkompatibilität nicht erfolgen würde. Da eine ABO-Blutgruppenbestimmung nicht erfolgte, kann über die Spezifität des beigemenigten Kälteagglutinins nichts ausgesagt werden. Wahrscheinlich handelt es sich um Anti-H, das häufig zusammen mit Le^b vorkommen kann, mit dem es zudem weitere gemeinsame Eigenschaften besitzt³².

Anti-P₁ gehört zusammen mit den Antikörpern des Lewis-Systems zu den häufigsten irregulären Erythrozytenantikörpern. Die klinische Bedeutung des Anti-P₁ ist gering, da es - wie bei Patient No. 3 - fast immer als Kälteantikörper vorliegt. Anti-P₁ kann bei ausreichend empfindlichen Techniken im Serum von P₂ (P-negativen)-Personen häufig nachgewiesen werden³². Seine Reaktionsstärke ist normalerweise gering. Die experimentellen Befunde bei Patient No. 3 sprechen eindeutig für eine natürliche Genese des Anti-P₁ und stehen damit in Einklang mit den Angaben in der Literatur¹. Die Bildung der Immunform kann durch inkompatible Transfusionen stimuliert werden, die dann in vivo einen raschen Abbau transfundierter P₁-Blutkörperchen verursachen kann. Hierbei ist Komplementverbrauch nachweisbar.

Im Vergleich zum Lewis-System sind Transfusionsreaktionen durch Antikörper des P-Systems wesentlich seltener.

Im Rahmen dieser Untersuchung konnte nur in einem Fall ein Immunantikörper nachgewiesen werden. Es handelt sich dabei um den Rh-Antikörper Anti-E der im Serum einer 69-jährigen Patientin mit Morbus Hodgkin gefunden wurde. Der Nachweis des Anti-E gelang im indirekten Coombs-Test und im Papain-Test. Die Agglutination der Testerythrozyten war schwach ausgeprägt, makroskopisch aber schon deutlich erkennbar, so daß sie in beiden Verfahren als ++ protokolliert wurde. Im NaCl-Test und im Albuminmilieu erfolgte keine Reaktion, erstere Tatsache weist das Anti-E eindeutig als inkompletten Antikörper aus. Der negative Befund im Albumintest legt die Vermutung nahe, daß es sich um eine spezielle Modifikation eines inkompletten Antikörpers handelt, der früher als Antikörper III. Ordnung oder Kryptagglutinoïd bezeichnet wurde. Diese zeichnen sich dadurch aus, daß sie sich im Supplement-Milieu nicht nachweisen lassen. - Die Entstehungsursache des Antikörpers konnte nicht geklärt werden. Mit Sicherheit erhielt die Patientin bei ihrem letzten Krankenhausaufenthalt ante exitum keine Bluttransfusion. Neben den Immunisierungsmöglichkeiten durch Gravidität bzw. inkompatible Transfusion ist ebenfalls an eine natürliche Genese zu denken. So konnte in neuerer Zeit bei Verwendung ausgewählter, E-homozygoter Testblutkörperchen eine relativ große Häufigkeit von "natürlichen" Anti-E festgestellt werden². Andererseits kommen sowohl eine lange zurückliegende Gravidität bzw. Transfusion als Immunisierungsursachen in Betracht, da Anti-E zeitlebens im Serum bestehen bleiben kann⁶. Diese dementsprechend schwachen Antikörper lassen sich dann oft nur durch spezielle Enzymtechniken nachweisen, was dem experimentellen Befund entspricht. Angesichts des Alters der Patientin könnte bereits vor dem 2. Weltkrieg Blut übertragen worden sein, in einer Zeit also, wo das Rh-System noch gänzlich unbekannt war.

Doch ist eine Immunisierung durch Transfusion in neuerer Zeit ebenso gut möglich, da häufig in der prätransfusionellen Vorprobe neben dem ABO-System nur noch das Antigen-D bestimmt wird. Obwohl die klinische Bedeutung des Anti-E noch nicht eindeutig geklärt ist¹⁰, sollte doch hinsichtlich der Häufigkeit von Sensibilisierungen gegen das Antigen E - mit 15,9 % liegt Anti-E an zweiter Stelle hinter Anti-D²⁶ vor Anti-K (vgl. Abb. 5, Seite 23) - zumindest die prätransfusionelle Blutgruppenbestimmung auf das gesamte Rh-System ausgedehnt werden^{3, 6}. Die Übertragung E-positiven Blutes bei Übersehen des Antikörpers in der prätransfusionellen Untersuchung hätte bei diesen Patienten durchaus eine Transfusionsreaktion verursachen können, wenn auch ein schwerer Verlauf nur in sehr seltenen Fällen beobachtet werden kann¹⁰. Was die Entstehungsursache des Immunantikörpers betrifft, so kann letztlich nicht entschieden werden, ob seine Existenz natürlicher oder immunologischer Natur ist.

Die Nierenbefunde aller vier Patienten mit irregulären blutgruppenspezifischen Antikörpern entsprechen den Untersuchungsergebnissen, da eine Haemolysereaktion als Bedingung für eine Nierenschädigung nur durch Übertragung inkompatiblen Blutes auf einen Patienten mit Isoimmunantikörpern erfolgt sein könnte. Eine derartige Kombination lag im Untersuchungsgut nicht vor. Das terminale Nierenversagen bei Patient No. 3 ist in den prämortalen Phasen durchaus als normal einzustufen.

Zusammenfassung:

Bei der Untersuchung von 250 Leichenbluten auf die Anwesenheit irregulärer blutgruppenspezifischer Erythrozytenantikörper konnte in vier Fällen, entsprechend 1,6 %, ein positiver Befund erhoben werden. Die prozentuale Häufigkeit entspricht trotz der statistisch kleinen Zahl der Probanden den Literaturangaben^{2, 6, 21}. In drei Fällen lagen irreguläre Kälteantikörper (Anti-Le^b, Anti-Le^a + Le^b + Kälteagglutinin, Anti-P₁) mit niedriger Wärmeamplitude vor; das Temperaturmaximum erreichte der Mischantikörper, der bei 20° C die Testerythrozyten noch agglutinierte. Aufgrund des serologischen Verhaltens kann bezüglich dieser Kälteantikörper auf eine natürliche Entstehungsursache geschlossen werden. In einem vierten Fall konnte im Serum einer 69-jährigen Patientin ein Immunantikörper (Anti-E) nachgewiesen werden. Ob dieser auf eine transfusion- bzw. graviditätsbedingte Immunisierung zurückzuführen ist oder bereits natürlich vorgebildet war, konnte im Rahmen dieser Untersuchung nicht mehr geklärt werden.

Die Unterteilung des Untersuchungsmaterials in eine Patienten- gruppe, die eine oder mehrere Bluttransfusionen ante exitum erhalten hatte, und in eine weitere der Nicht-Transfundierte, ergab, daß alle vier Patienten mit positiven Antikörperbefunden der letztgenannten Gruppe angehörten. In keinem Fall konnte in der Transfusionsgruppe ein Antikörperbefund erhoben werden. Eine Immunisierung infolge einer inkompatiblen Blutübertragung konnte nicht nachgewiesen werden. Ebenso fanden sich für einen Transfusionszwischenfall durch Übersehen eines Immunantikörpers keine Anhaltspunkte. Somit scheidet im untersuchten Patientengut ein Exitus unter Beteiligung eines akuten Nierenversagens als Folge einer schweren haemolytischen Transfusionsreaktion absolut aus.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Ashby, W.: The determination of the life of the
transfused blood corpuscles in man
J. exp. Med. 29, 267 (1919)
- 2 Beyer, J.: Autoanalyzereinsatz in der Routinediagnostik
erythrozytärer Antikörper
Ärztl. Laboratorium 19, 257 - 266 (1973)
- 3 Busch, H.: Die Häufigkeit irregulärer Erythrozyten-
antikörper
DMW 100, 1712-13 (1975)
- 4 Busch, H., Eisenhart Rothe, B.V., Hochweller, E.:
Häufigkeit irregulärer Antikörper bei
Patienten und Schwangerenuntersuchungen
Mü. med. Wsch. 112, 341 - 251 (1970)
- 5 Coombs, R.R.A., Mourant, A.E. and Race, R.R.:
On Certain Properties of Antisera Prepared
Against Human Serum and Its Various Protein
Fractions, Their Use in the Detection
of Sensitization of Human Red Cells with
"Incomplete" Rh-Antibody and On the Nature
of the Antibody
J. Path. Bact. 59, 105 (1947)
- 6 Coombs, R.R.A., Mourant, A.E. and Race, R.R.:
Detection of weak and incomplete Rhesus
agglutinins: a new test
Lancet II, 15 (1945)

- 7 Coombs, R.R.A., Mourant, A.E. and Race, R.R.:
A new test for the detection of weak and
incomplete Rhesus agglutinins
Brit. J. exp. Path. 26, 255 (1945)
- 8 Dacie, J.V.: Differences in the Behaviour of Sensitized
Red Cells to Agglutination by Antiglobulin
Sera
Lancet II, 954 (1951)
- 9 Gray, S.J. and Sterling, K.:
The tagging of red cells and plasma
proteins with radioactive chromium
J. clin. Invest. 29, 1604 (1950)
- 10 Griffiths, J.J., Frank, S. and Schmidt, R.P.:
The influence of albumin in the antiglobulin
crossmatch
Transfusion 6, 461 (1964)
- 11 Hässig, A.: Aktuelle Probleme der Bluttransfusion
Fortschr. der Medizin 84, 239-242 (1966)
- 12 Heimsoth, V.H., Luboldt, W., Bock, D.D.:
Haemolyse und akutes Nierenversagen
Verhandlg. des Kongresses für innere
Medizin 79, 745-747 (1973)
- 13 Kabat, E.A. and Mayer, M.M.:
Experimental immunochemistry
C.C. Thomas 2, 327 (1961)
- 14 Krieg, H., Gathof, A.G. und Schmitt, B.:
Zur Frage des Nachweises irregulärer Immun-
antikörper
Mü, med. Wsch. 110, 2707-2710 (1968)

- 15 Landsteiner, K.: Über Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes
Wien. klin. Wsch. 14, 1132 (1901)
- 16 Landsteiner, K. and Wiener, A.S.:
An agglutinable factor in human blood
recognised by immune sera for rhesus blood
- 17 Levine, Ph.: Blutgruppen, Antigene und Antikörper
Ortho Pharmaceutical Corporation, Raritan,
New Jersey, USA (1969)
- 18 Lipp, R.: Spezielle Antikörperprobleme - Potentielle Gefahrenquelle für Empfänger und Arzt
5. Internat. Tagung der Gesellschaft für
Forensische Blutgruppenkunde e.V., Amsterdam
(1973)
- 19 Luboldt, W., Heimsoth, V.H.:
Immunantikörper und akutes Nierenversagen
Dtsch. med. Wsch. 99, 2340-2343 (1974)
- 20 Luboldt, W. Heimsoth, V.H.:
Ursachen für das Übersehen von Immunantikörpern bei transfusionsbedingten akuten Nierenversagen
5. Internat. Tagung der Gesellschaft für
Forensische Blutgruppenkunde e.V., Amsterdam
(1973)
- 21 Maurer, C. und Büttner, J.:
Die Häufigkeit irregulärer Erythrozyten-Antikörper
Dtsch. med. Wsch. 100, 1567-1573 (1975)

- 22 Ortho-Antikörper-Index, Cilag Chemie, Alsbach
- 23 Pollack, W. Hage, H.J., Reckel, R., Toren, D.A. und Singker, H.O.: A study of the forces involved in the second stage of haemagglutination
Transfusion 2, 158 (1965)
- 24 Race, R.R., Sanger, R.:
Blood Groups in Man
Blackwell Scientific publications, Oxford und Edinburgh (1968)
- 25 Richtlinien mit Informationen zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion
Dtsch. Ärzteverlag, Köln-Berlin 1968
- 26 Schneider, W.: Zur Frage der Häufigkeit von Transfusionsreaktionen durch reguläre Antikörper
Bibl. haemat., Basel 37, 162 (1971)
- 27 Schneider, W. und Kneiphoff, H.:
Transfusionsreaktionen durch Le^a-Antikörper
Z. f. Immunitätsf. Allergie und klin. Immunologie 135, 271-277 (1968)
- 28 Schricker, K.Th.:
Transfusionszwischenfälle durch seltene Blutgruppenantikörper
5. Internat. Tagung der Gesellschaft für Forensische Blutgruppenkunde e.V., Amsterdam (1973)
- 29 Spielmann, W., Seidl, S.:
Bluttransfusion auf Patienten mit Iso- und Autoimmunantikörpern
Dtsch. med. Wsch. 92, 2077-2080 (1967)

- 30 Spielmann, W., Seidl, S.:
Einführung in die Immunhaematologie und
Transfusionskunde
Verlag Chemie, Weinheim (1972)
- 31 Spielmann, W., Seidl, S.:
Häufigkeit irregulärer Immun-Antikörper
und deren Bedeutung für die Bluttransfusion
und Schwangerenvorsorge
Dtsch. med. Wsch. 92, 1257-1263 (1967)
- 32 Zapata, M., Schmitt, H., Becker, J., Beck, H.:
Die Aufklärung von Transfusionszwischenfällen
5. Internat. Tagung der Gesellschaft für
Forensische Blutgruppenkunde e.V., Amsterdam
(1973)

Zum Abschluß möchte ich nicht versäumen, Herrn Prof. Dr. Liebhardt wie auch Herrn Dr. Träger für die Überlassung des Themas, die zahlreichen Anregungen sowie die Übernahme des Referats zu danken. Ganz besonderer Dank gebührt weiterhin dem Leiter der serologischen Abteilung, Herrn Prof. Dr. Jungwirth, für die großzügigen Arbeitsmöglichkeiten und seine stets willkommenen Ratschläge.

Mein Dank gilt auch Frau Jungwirth für ihre so hilfreiche Unterstützung bei der experimentellen Durchführung der Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 1. August 1952 wurde ich als drittes und letztes Kind des städtischen Inspektors Meinrad Zimmermann und dessen Ehefrau Josefa, geb. Hechensteiner, in München geboren.

In meiner Geburtsstadt besuchte ich in den Jahren 1958 - 1962 die Rotbuchen-Volksschule. Sodann wechselte ich an das neu-sprachliche Albert-Einstein-Gymnasium über, wo ich im Jahre 1971 die Reifeprüfung ablegte. Im Wintersemester 1971/1972 nahm ich ein vorübergehendes Chemiestudium an der Technischen Universität München auf und konnte im Wintersemester 1972 mein derzeitiges Studium rückwirkend zum Sommersemester beginnen.

Die zahnmedizinischen Zwischenprüfungen Vorphysikum und Physikum absolvierte ich im Frühjahr 1973 bzw. im Frühjahr 1975 an der Universität München.

Unmittelbar nach Abschluß des Physikums nahm ich im Juni 1975 die Möglichkeit einer Dissertation am Gerichtsmedizinischen Instiut der Universität München wahr.

Mein Studium wird voraussichtlich im Frühjahr 1978 beendet sein.

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 • 8000 München 5 • Telefon 268177

